

10/532167
FR 35/50100
27 OCT. 2003

MAILED 12 JAN 2004
WIPO PCT



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Best Available Copy

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 22 SEP. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété Industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

UMENT DE PRIORITÉ

SENTÉ OU TRANSMIS
NFORMÉMENT À LA
ÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété Intellectuelle - Livre VI

N° 11354*03

DR1

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 4 W / 21050

REMETTEUR DES PIÈCES		Réserve à l'INPI
DATE	24 OCT 2002	
LIEU	75 INPI PARIS	
N° D'ENREGISTREMENT	0213302	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		
24 OCT. 2002		
Vos références pour ce dossier (facultatif) B 14139.3/JL DD2350 Biomerieux		

Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie
2. NATURE DE LA DEMANDE		
<input checked="" type="checkbox"/> Cochez l'une des 4 cases suivantes		
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>
<i>Demande de brevet initiale</i>		N° _____ Date _____
<i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date _____
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____

3. TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

DISPOSITIF DE LECTURE DE LUMINESCENCE INTEGRE.

4. DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date _____ N° _____
		Pays ou organisation Date _____ N° _____
		Pays ou organisation Date _____ N° _____
		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »
5. DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE
Prénoms		
Forme juridique		Etablissement de caractère Scientifique, Technique et Industriel
N° SIREN		_____
Code APE-NAF		_____
Domicile ou siège	Rue	31-33 rue de la Fédération
	Code postal et ville	17 5 17 5 12 PARIS 15ème
	Pays	FRANCE FRANÇAISE
Nationalité	N° de télécopie (facultatif)	
N° de téléphone (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »		

Remplir impérativement la 2^{me} page

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

Réserve à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

24 OCT 2002

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0213302

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

6. MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom: LEHU Prénom: Jean Cabinet ou Société: BREVATOME 422.5/S002 N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel: 7068 du 12.06.98 Rue: 3, rue du Docteur Lancereaux Adresse: Code postal et ville: 75100 PARIS Pays: FRANCE N° de téléphone (facultatif): 01 53 83 94 00 N° de télécopie (facultatif): 01 45 63 83 33 Adresse électronique (facultatif): brevets.patents@brevalex.com	
7. INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8. RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Paiement échelonné de la redevance (en deux versements) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9. RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
10. SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS <input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences Le support électronique de données est joint <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes	
11. SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) J. LEHU	VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI L. MARIELLO

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

 Page suite N° 1.../1... 

REMISE DES PIÈCES	
DATE	24 OCT 2002
LEU	75 INPI PARIS
N° D'ENREGISTREMENT	0213302
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 G W / 010702

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B 14139.3/JL DD2350 Biomerieux	
<input checked="" type="checkbox"/> DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> N°	
5. DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale	<input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		BioMérieux sa	
Prénoms			
Forme juridique		Société anonyme	
N° SIREN		<input type="text"/>	
Code APE-NAF		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Domicile ou siège	Rue	Chemin de l'Orme	
	Code postal et ville	161921810 MARCY L'ETOILE	
	Pays		
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
5. DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input type="checkbox"/> Personne morale	<input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale			
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		<input type="text"/>	
Code APE-NAF		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Domicile ou siège	Rue		
	Code postal et ville	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Pays		
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
6. SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI  L. MARIELLO	
J. LEHU			

DISPOSITIF DE LECTURE DE LUMINESCENCE INTEGRE

DESCRIPTION

DOMAINE TECHNIQUE

5 L'invention concerne un dispositif de lecture de luminescence intégré. Elle trouve une application dans le domaine des biopuces, c'est-à-dire des micro-dispositifs destinés à recevoir des échantillons biologiques que l'on désire tester. Elle 10 s'applique notamment à un nouveau schéma de biopuces intégrant la fonction de lecture de luminescence des échantillons biologiques dans la puce.

ETAT DE LA TECHNIQUE ANTERIEURE

15 Dans le domaine des biopuces, le test d'échantillons biologiques se fait le plus souvent par détection optique de fluorescence. Tous ces échantillons sont soumis à une excitation qui provoque en particulier une émission de lumière ou luminescence. 20 L'excitation peut être une réaction chimique qui produit de la lumière. Mais très souvent, l'excitation est un faisceau lumineux et l'échantillon produit alors une lumière dite de fluorescence. La configuration la plus courante consiste à utiliser un microscope 25 fonctionnant en épi-illumination, c'est-à-dire que la surface de la puce présentant les échantillons biologiques est éclairée à l'aide d'une source de lumière focalisée par un objectif de microscope et que la lumière de fluorescence émise par un échantillon 30 biologique est collectée par le même objectif ou par

des réseaux de diffraction gravés redirigeant la lumière de fluorescence émise dans certaines directions.

Selon une deuxième configuration,
5 l'excitation des particules fluorescentes est effectuée par un faisceau lumineux véhiculé par un guide plan réalisé dans un plan de la puce et la récupération de la lumière de fluorescence est effectuée par un microscope standard.

10 Selon une troisième configuration, l'excitation de fluorescence se fait par un guide d'onde réalisé dans un plan de la puce et la récupération de la lumière de fluorescence émise est effectuée par un guide d'onde réalisé également dans le 15 plan de la puce (voir le document CH-A-660 633).

Selon une quatrième configuration, beaucoup plus rare, l'excitation de fluorescence se fait au moyen d'un faisceau éclairant la face de la puce présentant les échantillons biologiques et la 20 récupération de la lumière de fluorescence émise est effectuée par un guide d'onde réalisé dans le plan de la puce (voir les documents DE-A-196 51 935 et JP-A-11-023 468).

Toutes ces configurations de l'art 25 antérieur présentent un certain nombre d'inconvénients.

Lorsque le faisceau d'excitation est introduit dans la puce au moyen d'un guide optique, il se pose le problème du couplage de la lumière d'excitation dans le guide d'onde optique, ce qui 30 impose des tolérances de positionnement assez sévères

et donc des systèmes d'alignement présentant un coût important.

D'autre part, il se pose le problème de l'efficacité de la collection de la lumière de fluorescence émise. En effet, la lumière émise par les 5 particules ou molécules fluorescentes est principalement confinée dans le plan de la puce en étant émise dans toutes les directions de ce plan.

L'article "Integrating Waveguide Biosensor" 10 de F.S. Ligler et al., paru dans *Analytical Chemistry*, Vol. 74, N°3, 1^{er} février 2002, pages 713 à 719, propose d'associer des capillaires à une biopuce pour la détection optique de fluorescence. Cependant, les 15 avantages présentés par ces capillaires ne sont que fonctionnels. Ils ne permettent aucune optimisation pour augmenter les performances des mesures. Enfin, du fait de leur géométrie, les capillaires, comme les capteurs à fibre optique, ne permettent pas de fournir un support avec de nombreux plots de reconnaissance 20 biologique.

EXPOSÉ DE L'INVENTION

L'invention permet de remédier à ces 25 problèmes en privilégiant la lumière de luminescence émise et qui est piégée dans la puce. En réalisant un guide d'onde, par exemple à fort écart d'indice, il y a plus de lumière émise dans la puce que vers l'extérieur de la puce. Cependant, si cette lumière reste confinée 30 dans un plan de la puce, elle est émise dans toutes les directions de ce plan.

L'invention a donc pour objet un dispositif de test d'au moins un échantillon par détection optique de luminescence, comprenant un site de réception de l'échantillon, le site étant disposé de façon que

5 l'échantillon puisse recevoir une excitation de luminescence et émettre une lumière de luminescence dans un plan de guidage optique du dispositif, le dispositif comprenant également des moyens de collecte connectés optiquement au plan de guidage optique pour

10 recueillir de la lumière de luminescence, caractérisé en ce que le dispositif comprend en outre des moyens permettant de renvoyer vers les moyens de collecte une partie de la lumière de luminescence émise dans le plan de guidage optique et non directement recueillie par

15 les moyens de collecte.

Le dispositif de test peut supporter également des moyens de détection de la lumière de luminescence, les moyens de détection étant disposés en sortie des moyens de collecte. Dans ce cas, si le

20 dispositif est réalisé sur un substrat, le plan de guidage optique peut être un plan parallèle au substrat et les moyens de détection de la lumière de luminescence peuvent être disposés selon un plan perpendiculaire au plan parallèle au substrat.

25 Les moyens permettant de renvoyer une partie de la lumière de luminescence vers les moyens de collecte peuvent être choisis parmi : un miroir elliptique, un miroir parabolique, une structure à bande interdite photonique, une structure de type

30 disque résonnant et une ou plusieurs lentilles de focalisation.

Les moyens de collecte peuvent comprendre au moins un guide optique. Ils peuvent être localisés sur une tranche du dispositif sur laquelle aboutit le plan de guidage optique. Ils peuvent aussi comprendre 5 des moyens de filtrage du faisceau lumineux d'excitation.

Le dispositif de test peut comprendre plusieurs sites de réception d'échantillons.

Il peut être réalisé à partir d'un substrat 10 de silicium recouvert successivement d'une première couche d'oxyde de silicium, d'une couche de nitrure de silicium servant de plan de guidage optique et d'une deuxième couche d'oxyde de silicium dans laquelle est formé le site de réception de l'échantillon.

15 L'échantillon peut être un échantillon biologique choisi parmi un microorganisme tel qu'une bactérie, un champignon, un virus, un composé chimique, une cellule saine ou tumorale, une molécule telle qu'un peptide, une protéine, un enzyme, un polysaccharide, un 20 lipide, une lipoprotéine, un acide nucléique, une hormone, un antigène, un anticorps, un facteur de croissance, un haptène.

BREVE DESCRIPTION DES DESSINS

25 L'invention sera mieux comprise et d'autres avantages et particularités apparaîtront à la lecture de la description qui va suivre, donnée à titre d'exemple non limitatif, accompagnée des dessins annexés parmi lesquels :

- la figure 1 est une vue schématique et de dessus d'une première variante de réalisation de l'invention,
- 5 - la figure 2 est une vue schématique et de dessus d'une deuxième variante de réalisation de l'invention,
- la figure 3 est une vue schématique et de dessus d'une troisième variante de réalisation de l'invention,
- 10 - la figure 4 est une vue de dessus montrant un miroir de récupération parabolique utilisable pour la présente invention,
- la figure 5 est une vue de dessus montrant un système de refocalisation de la lumière de fluorescence et utilisable pour la présente invention,
- 15 - la figure 6 est un schéma explicatif du fonctionnement d'un miroir elliptique utilisable pour la présente invention,
- la figure 7 montre une combinaison d'un miroir elliptique et de lentilles utilisable pour la présente invention,
- 20 - la figure 8 est une vue en coupe longitudinale d'un dispositif de test selon la présente invention,
- la figure 9 est une vue en coupe transversale d'un dispositif de test selon la présente invention,
- 25 - la figure 10 est une vue de dessus d'une partie d'un dispositif de test selon l'invention, cette vue montrant une lentille de focalisation et un guide d'onde optique,

- les figures 11A et 11B sont des vues en coupe de la figure 10, respectivement selon les coupes AA et BB.

5 DESCRIPTION DETAILLEE DE MODES DE REALISATION DE
L'INVENTION

La suite de la description portera sur le cas particulier de luminescence qu'est la fluorescence.

10 L'invention permet de réaliser des structures optiques intégrées sur une puce et de récupérer, sur la tranche de la puce, la lumière de fluorescence émise par les échantillons biologiques présents sur cette puce. L'excitation des échantillons peut se faire indifféremment par le dessus, par le 15 dessous si le support utilisé est transparent à la longueur d'onde du faisceau d'excitation ou par un même guide optique servant à véhiculer le faisceau d'excitation et la lumière de fluorescence émise.

20 Selon l'invention, on cherche à récupérer le maximum de lumière de fluorescence émise dans toutes les directions du plan de guidage optique et à diriger la lumière de fluorescence récupérée vers un ou plusieurs photodéTECTEURS.

25 La figure 1 est une vue schématique et de dessus d'une première variante de réalisation de l'invention. Elle montre le dispositif de test 1 selon une coupe correspondant au plan de guidage optique 2 du dispositif. La référence 3 désigne des plots de test supportant un échantillon à analyser. Un miroir 30 elliptique 4 entoure chaque plot 3 de façon à diriger la lumière de fluorescence émise par l'échantillon vers

la tranche 5 du dispositif qui est équipée de barrettes de photodétecteurs 6.

Pour les plots de test 3 situés le plus près de la tranche 5, les miroirs 4 focalisent la 5. lumière de fluorescence directement sur la tranche 5.

Pour les plots de test 3 situés plus loin de la tranche 5, les miroirs 4 focalisent la lumière de fluorescence sur une extrémité d'un guide optique 7 qui véhicule cette lumière jusqu'à la tranche 5. Les moyens de 10 collecte peuvent donc être constitués simplement par la tranche du dispositif de test ou être constitués par la combinaison formée par un guide optique et la tranche.

Eventuellement, un réseau de filtrage 8 peut être associé au guide optique 7 pour diminuer la 15 lumière parasite véhiculée par ce guide. Le filtrage peut être obtenu par un réseau de Bragg ou par un coupleur évanescents.

La figure 2 est une vue schématique et de dessus d'une deuxième variante de réalisation de 20 l'invention. Elle montre le dispositif de test 11 selon une coupe correspondant au plan de guidage optique 12 du dispositif. La référence 13 désigne un plot de test supportant un échantillon à analyser. Dans cette variante, le plan de guidage optique comporte une 25 structure à bande interdite photonique, adaptée à la bande spectrale d'émission de fluorescence, constituée d'une pluralité de plots 14 distribués de façon à canaliser la lumière de fluorescence vers un passage 19.

30 Dans l'exemple représenté, un guide optique 17 permet de véhiculer la lumière de fluorescence

sortant du passage 19 jusqu'à la tranche 15 du dispositif 11. L'avantage des structures à bande interdite photonique est qu'elles peuvent aussi réaliser la fonction de filtrage de la lumière 5 d'excitation.

La figure 3 est une vue schématique et de dessus d'une troisième variante de réalisation de l'invention. Elle montre le dispositif de test 21 selon une coupe correspondant au plan de guidage optique 22 du dispositif. La référence 23 désigne un plot de test 10 sur un disque résonnant, le plot de test supportant un échantillon à analyser.

Le disque résonnant permet de mieux 15 conditionner la lumière émise par les fluorophores de l'échantillon. Dans ce cas, la lumière émise va se propager en rond suivant les modes de propagation du disque et, dans l'exemple représenté, est couplée par onde évanescante vers un microguide 27 situé à proximité du disque résonnant. Si le disque est 20 correctement dimensionné pour avoir des conditions de résonance correspondant à la longueur d'onde d'émission du fluorophore, on peut bénéficier de l'effet amplificateur de résonance dans la cavité pour maximiser le signal. La condition de résonance est 25 donnée par la formule :

$$\frac{2\pi nL}{\lambda} = 2k\pi$$

où n est l'indice effectif du premier mode de propagation dans la structure guidante, L est le périmètre du disque, λ est la longueur d'onde de 30 résonance et k un nombre entier quelconque correspondant à l'ordre d'interférence.

La géométrie du coupleur peut être optimisée par différentes techniques (BPM, théorie des modes couplés, etc.), l'objectif étant de maximiser la puissance optique de sortie compte tenu du résonateur 5 et des différentes pertes de propagation dans le disque.

Le microguide 27 véhicule la lumière de fluorescence émise jusqu'à la tranche 25 du dispositif 21 où un photodétecteur 26 reçoit la lumière de 10 fluorescence détectée. Un réseau de filtrage 28 peut éventuellement être associé au microguide 27.

La figure 4 est une vue de dessus montrant un miroir de récupération parabolique utilisable pour la présente invention. Sur le plan de guidage optique 15 42 d'un dispositif de test 41 ou puce, un seul plot de test 43 a été représenté. Il est entouré d'un miroir parabolique 44 qui permet de renvoyer vers la tranche 45 du dispositif, sur laquelle est disposé un photodétecteur grande surface 46, des rayons lumineux 20 d'une lumière de fluorescence. Les rayons lumineux renvoyés sont parallèles entre eux.

La figure 5 est une vue de dessus montrant un système de refocalisation de la lumière de fluorescence. Sur le plan de guidage optique 52 d'un dispositif de test 51, un seul plot de test 53 a été 25 représenté. Deux lentilles de focalisation 54 réalisées sur le plan de guidage optique 52 permettent de récupérer une partie de la lumière de fluorescence issue du plot 53. Les lentilles 54 focalisent la 30 lumière récupérée vers une première extrémité de guides 57 qui véhiculent la lumière récupérée vers un

photodéTECTeur 56 situé sur la tranche 55 du dispositif 51.

La figure 6 est un schéma explicatif du fonctionnement d'un miroir elliptique utilisable pour 5 la présente invention. Le miroir elliptique 64 entoure un plot 63. Le plot 63 est placé sur l'axe du miroir 64 qui se confond avec l'axe d'un guide optique 67 disposé sur le plan de guidage optique.

On appelle r le rayon du plot d'émission 10 63, a le grand rayon du miroir elliptique, b son petit rayon et f son foyer. La relation entre f , a et b est donnée par la formule suivante :

$$f = \sqrt{a^2 - b^2}$$

L'image du plot par l'ellipse est donc à 15 une distance $2f$ du plot. Soit d , le diamètre du guide 67, n_c l'indice du cœur du guide et n_g l'indice du milieu entourant le cœur du guide. Dans ces conditions, l'ouverture numérique O.N. est donnée par la relation :

$$20 \quad O.N. = \sqrt{n_c^2 - n_g^2}$$

et l'angle maximum de récupération de la lumière dans le milieu environnant (voir la figure 6) est donné par la formule suivante :

$$\alpha = \arcsin \left\{ \frac{\sqrt{n_c^2 - n_g^2}}{n_g} \right\}.$$

25 Dans ce cas, le secteur γ de lumière récupérée par le miroir elliptique et transmis dans le guide est donné par la formule :

$$\gamma = 2 \left[\pi - \operatorname{arctg} \left(\frac{f-x}{f+x} \operatorname{tg} \alpha \right) \right]$$

avec

$$x = \frac{\operatorname{tg}^2 \alpha \cdot a^2 f - ab^2 / \cos \alpha}{b^2 + a^2 \operatorname{tg}^2 \alpha}.$$

A ce secteur, on peut rajouter la lumière directement transmise du plot 63 vers le guide et 5 correspondant au secteur β , soit :

$$\beta = 2 \operatorname{arctg} \frac{d}{4f}$$

Le taux de lumière récupérée est donc :

$$\eta = \frac{\beta + \gamma}{2\pi}$$

En prenant par exemple une couche de 10 guidage en nitride de silicium confinée dans de la silice, un guide de 100 μm de large et un miroir elliptique de grand axe 1 mm et de petit axe 0,5 mm, on trouve les valeurs suivantes : $f = 0,86$ mm et $\eta = 95\%$.

La figure 7 montre une combinaison d'un 15 miroir elliptique et de lentilles utilisable pour la présente invention. Le plot 73 est disposé entre un miroir elliptique 74 et deux lentilles de focalisation 174 et 274. Le miroir elliptique 74 renvoie une partie de la lumière de fluorescence vers le guide 77 comme 20 cela est montré sur la figure 6. La lumière non récupérée par le miroir elliptique 74 ou non directement captée par le guide 77 est pratiquement récupérée en totalité par les lentilles 174 et 274 qui focalisent la lumière reçue sur les extrémités des 25 guides 177 et 277 respectivement. Les guides 77, 177 et 277 véhiculent alors la lumière de fluorescence émise à partir du plot 73 vers un photodétecteur.

Les structures de récupération de lumière représentée sur les figures 1 à 7 sont réalisées dans

le plan des dispositifs par exemple par photolithographie et gravure.

La figure 8 est une vue en coupe longitudinale d'un dispositif de test selon la présente invention. Le dispositif 81 est réalisé à partir d'un substrat 80 qui est par exemple en silicium pour ses bonnes propriétés mécaniques. Une première couche de silice 90 est formée sur le substrat 80, par exemple par oxydation thermique du silicium. La couche 90 peut 5 avoir 1,5 µm d'épaisseur, ce qui est suffisant pour isoler optiquement la couche guidante 82 du substrat 80. La couche 90 supporte donc la couche guidante 82, par exemple en nitrure de silicium déposé par LPCVD. Une épaisseur comprise entre 50 nm et 200 nm permet un 10 guidage monomode de la lumière à la longueur d'onde classique d'émission des fluorophores, du vert (0,5 µm) 15 au proche infrarouge (jusqu'à 1 µm).

La couche guidante 82 supporte une deuxième couche de silice 100 déposée par exemple par PECVD. Une épaisseur supérieure à 1 µm permet d'isoler le guide 20 optique de l'interface couche de silice 100/air.

Des motifs sont réalisés sur le substrat recouvert de ses différentes couches, par exemple par photolithographie et gravure RIE. Ainsi, la couche 100 25 est gravée jusqu'à la couche guidante 82 pour constituer un site 83 de réception d'un échantillon 93 formant le plot émetteur de lumière de fluorescence. Tous ces matériaux sont particulièrement intéressants 30 car le greffage des particules biologiques y est simple. Les couches 100, 82 et 90 sont gravées jusqu'au substrat 80. Un miroir 84 de récupération de la lumière

de fluorescence y est réalisé sur un flanc de gravure. Le miroir peut être constitué par de l'aluminium déposé par évaporation à travers un masque de type pochoir.

Avant le dépôt de la deuxième couche de silice, la couche de nitrure de silicium peut éventuellement être gravée par RIE pour réaliser des guides permettant de transporter la lumière jusqu'au bord de la puce.

La figure 9 est une vue en coupe transversale du dispositif de test 111 présentant un tel guide. La coupe montre un substrat 110 en silicium supportant une première couche de silice 120, un guide optique 117 en nitrure de silicium et une deuxième couche de silice 130. Le guide peut avoir une largeur comprise entre 1 μm (dimension limite des possibilités de la photolithographie par contact) et plusieurs dizaines, voire plusieurs centaines, de μm .

Les figures 10, 11A et 11B se rapportent à une partie d'un dispositif de test selon l'invention et montrent une lentille de focalisation et un guide d'onde optique.

La figure 10 est une vue de dessus d'une partie d'un dispositif de test 121. Elle montre la couche de confinement supérieure 140 de la couche guidante. Les flèches représentent la direction de propagation d'une lumière de fluorescence émise à partir d'un plot non représenté. La figure 10 montre une lentille de focalisation 124 et un guide optique 127 destiné à véhiculer la lumière focalisée jusqu'à la tranche 125 du dispositif 121.

La lentille de focalisation 124 est obtenue par gravure de la couche de confinement supérieure 140 jusqu'à atteindre la couche guidante 122 (voir la figure 11A). La zone de la lentille ayant par gravure 5 un indice plus faible que le milieu environnant, la forme représentée est convergente dans ce cas précis. La figure 11A montre également la couche de confinement inférieure 150. Le substrat n'a pas été représenté.

La figure 11B montre le guide d'onde 127 10 destiné à véhiculer la lumière de fluorescence, compris entre les couches 150 et 140.

Selon l'invention, plusieurs phénomènes optiques sont mis à profit par l'utilisation de structures optiques intégrées. L'utilisation de 15 cristaux photoniques inscrits à la surface de la puce peut jouer directement sur la probabilité d'émission de la fluorescence en "forçant" cette fluorescence dans une certaine plage de longueur d'onde permettant de s'affranchir des fonctions de filtrage nécessaires à la 20 détection. Il est important de mentionner ici qu'il ne s'agit pas d'un filtrage de longueur d'onde qui aurait pour effet de ne garder que la partie de lumière émise dans une certaine plage de longueur d'onde mais bien d'un mécanisme "forçant" l'émission à ces longueurs 25 d'onde. Toute l'énergie utile est donc à la bonne longueur d'onde. On obtient donc une première amélioration de la quantité de lumière à détecter.

Ensuite, la possibilité de réaliser des structures intégrées sur la puce peut aussi permettre 30 de mieux récupérer la lumière émise dans la puce. On peut réaliser des microguides transportant la lumière

vers des détecteurs, réaliser des miroirs permettant de refocaliser la lumière émise, ou encore des filtres de longueur d'onde permettant d'améliorer le rapport signal sur bruit.

5 Globalement, l'invention permet l'obtention de systèmes (lecteur et biopuce) de tests de fluorescence à coût très bas. En effet, si l'éclairage n'est pas effectué par le guide mais simplement par le dessus, le système de lecture ne nécessite pas
10 10 d'alignement précis de la puce par rapport au lecteur et notamment par rapport à la source d'excitation. Par ailleurs, il n'est pas non plus nécessaire d'aligner précisément la puce par rapport à un éventuel système d'imagerie pour détecter les plots de fluorescence. De
15 plus, la récupération s'effectuant par la tranche, on peut encore diminuer les coûts en choisissant une barrette de photodétecteurs plutôt qu'une matrice de photodétecteurs. Enfin, toutes les fonctions optiques inscrites sur la puce, par exemple la refocalisation du
20 20 plot ou le filtrage, permettent de ne pas avoir à inclure ces fonctions dans le lecteur qui se résume en fait à une source d'éclairage large, un réceptacle pour la puce et une barrette de photodétecteurs. La collection de la fluorescence étant extrêmement efficace, un tel lecteur bas coût sera en outre un lecteur à haute sensibilité.

REVENDICATIONS

1. Dispositif de test (1, 11, 21, 41, 51, 81, 111) d'au moins un échantillon par détection optique de luminescence, comprenant un site de réception de l'échantillon (3, 13, 23, 43, 53, 63, 73), le site étant disposé de façon que l'échantillon puisse recevoir une excitation de luminescence et émettre une lumière de luminescence dans un plan de guidage optique du dispositif (1, 12, 22, 42, 52), le dispositif comprenant également des moyens de collecte connectés optiquement au plan de guidage optique pour recueillir de la lumière de luminescence, caractérisé en ce que le dispositif comprend en outre des moyens (4, 14, 44, 54, 64, 74) permettant de renvoyer vers les moyens de collecte une partie de la lumière de luminescence émise dans le plan de guidage optique et non directement recueillie par les moyens de collecte.

2. Dispositif de test selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il supporte également des moyens de détection de la lumière de luminescence (6, 26, 46, 56), les moyens de détection étant disposés en sortie des moyens de collecte.

3. Dispositif de test selon la revendication 2, caractérisé en ce que, le dispositif étant réalisé sur un substrat, le plan de guidage optique est un plan parallèle au substrat et les moyens de détection de la lumière de luminescence sont

disposés selon un plan perpendiculaire audit plan parallèle au substrat.

4. Dispositif de test selon la
5 revendication 1, caractérisé en ce que les moyens permettant de renvoyer une partie de la lumière de luminescence vers les moyens de collecte sont choisis parmi : un miroir elliptique (4, 64, 74), un miroir parabolique (44), une structure à bande interdite 10 photonique (14), une structure de type disque résonant et une ou plusieurs lentilles de focalisation (54, 174).

5. Dispositif de test selon la
15 revendication 1, caractérisé en ce que les moyens de collecte comprennent au moins un guide optique (7, 17, 27, 57, 67, 177, 277).

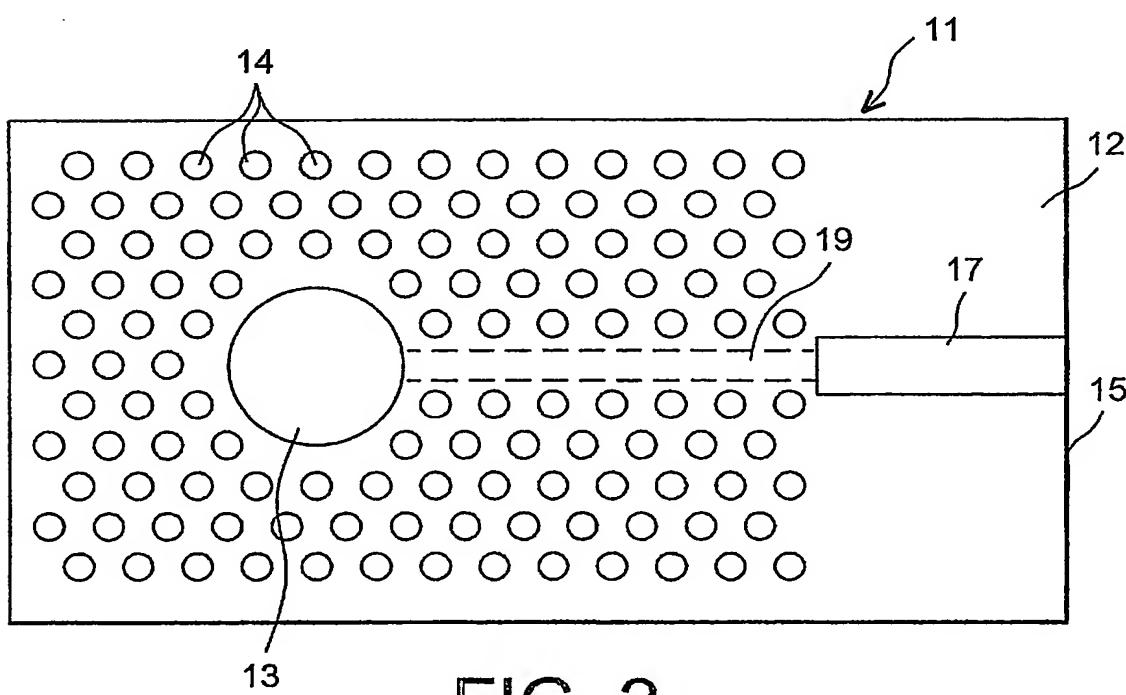
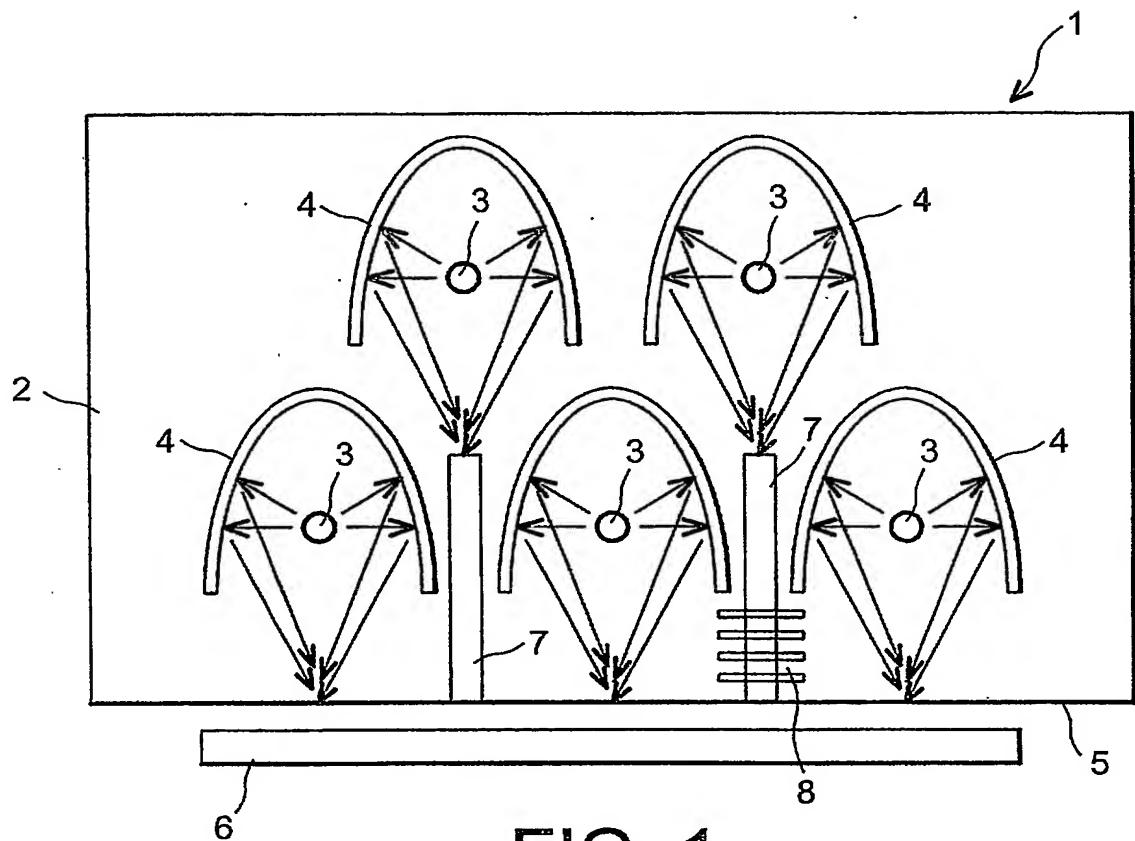
6. Dispositif de test selon la
20 revendication 1, caractérisé en ce que les moyens de collecte sont localisés sur une tranche de dispositif sur laquelle aboutit ledit plan de guidage optique.

7. Dispositif de test selon la
25 revendication 1, caractérisé en ce que l'excitation est un faisceau lumineux et en ce que les moyens de collecte comprennent des moyens de filtrage du faisceau lumineux d'excitation (8, 28).

8. Dispositif de test selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend plusieurs sites de réception d'échantillons.

5 9. Dispositif de test selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est réalisé à partir d'un substrat de silicium (80) recouvert successivement d'une première couche d'oxyde de silicium (90), d'une couche de nitrure de silicium 10 servant de plan de guidage optique (82) et d'une deuxième couche d'oxyde de silicium (100) dans laquelle est formé le site (83) de réception de l'échantillon (93).

15 10. Dispositif de test selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'échantillon est un échantillon biologique choisi parmi un microorganisme tel qu'une bactérie, un champignon, un virus, un composé chimique, une cellule 20 saine ou tumorale, une molécule telle qu'un peptide, une protéine, un enzyme, un polysaccharide, un lipide, une lipoprotéine, un acide nucléique, une hormone, un antigène, un anticorps, un facteur de croissance, un haptène.



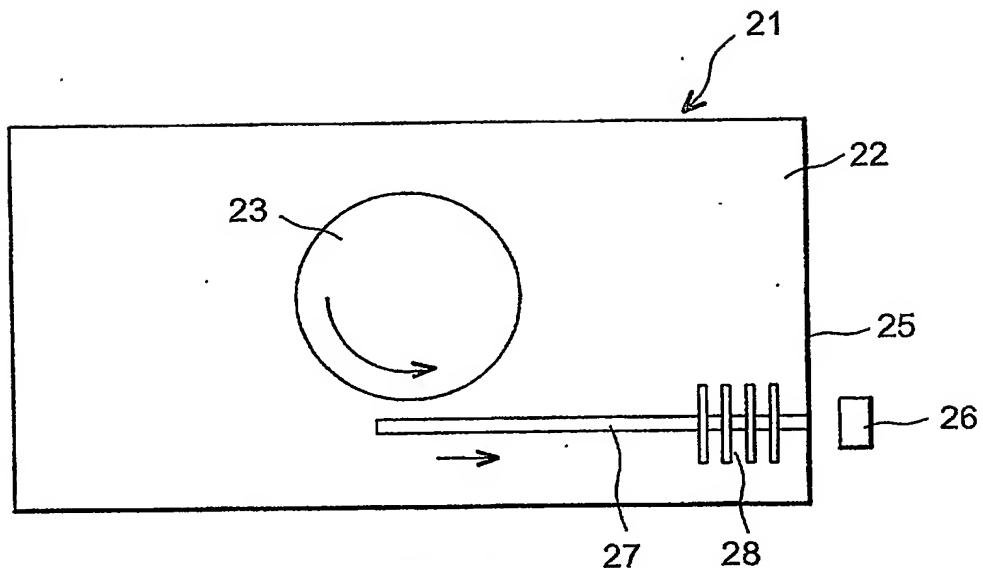


FIG. 3

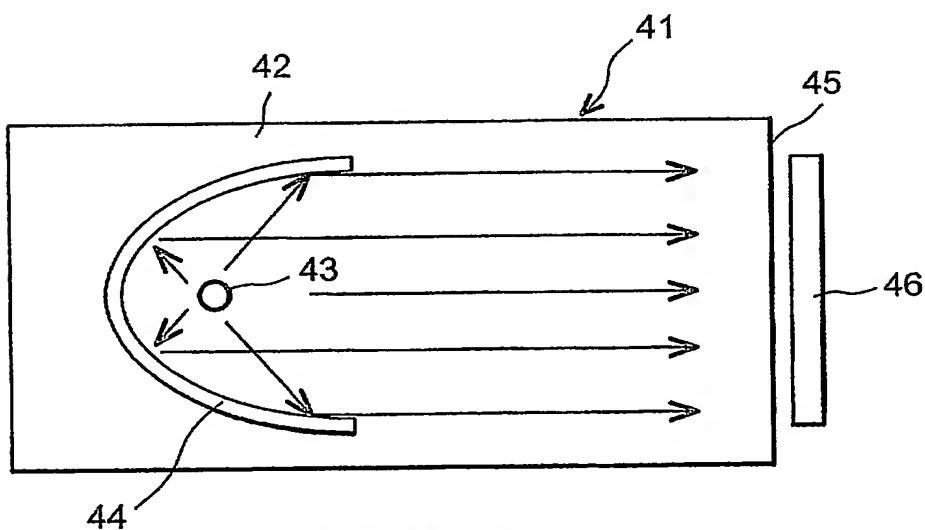


FIG. 4

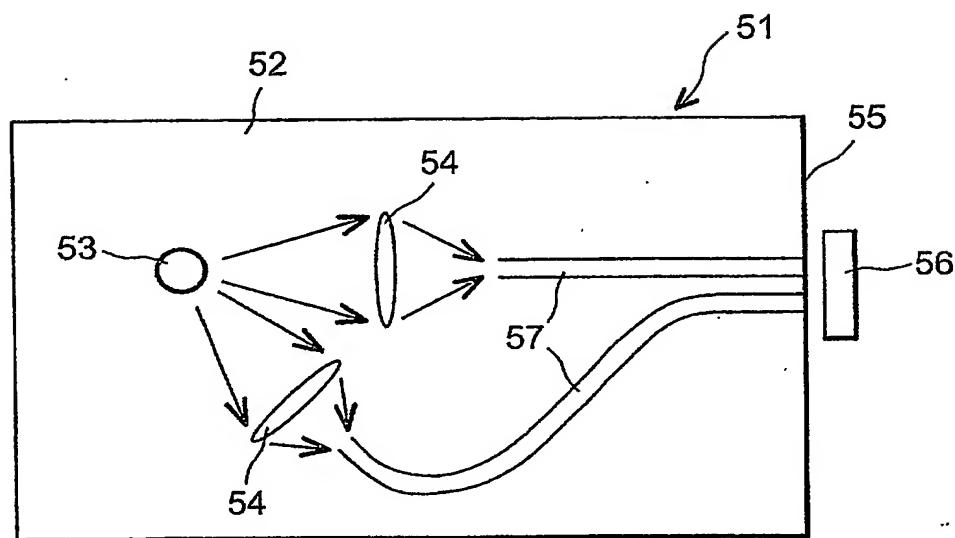


FIG. 5

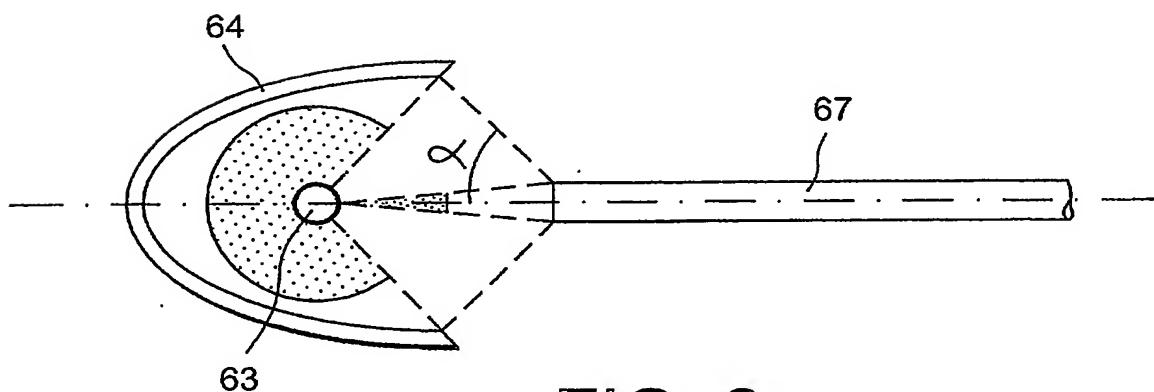
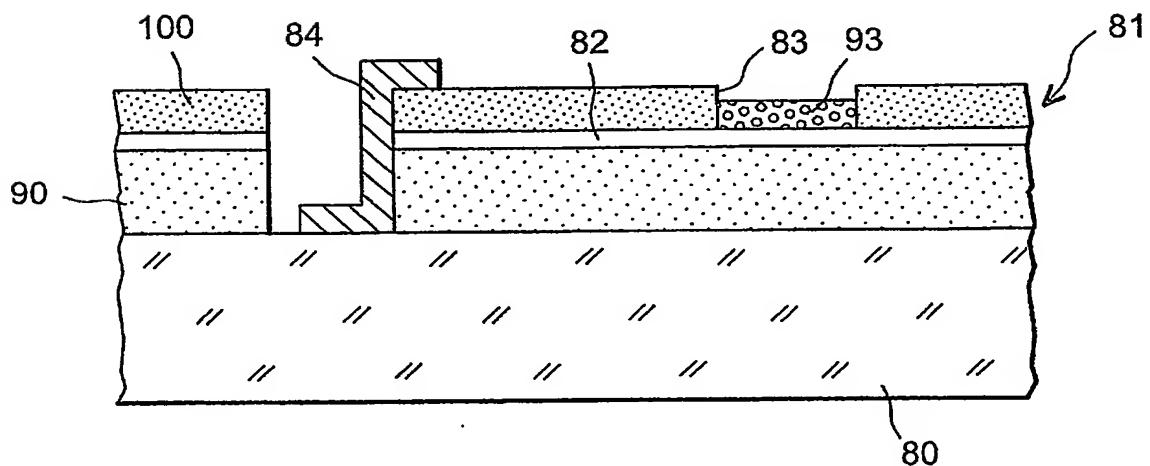
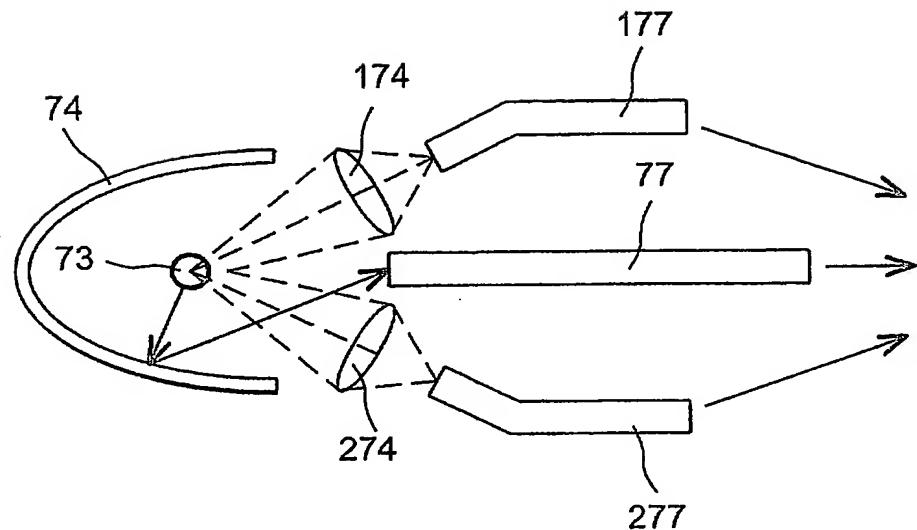


FIG. 6



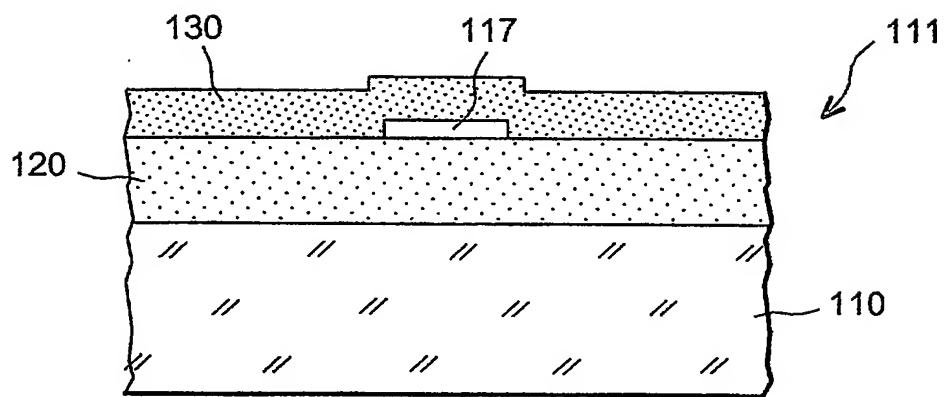


FIG. 9

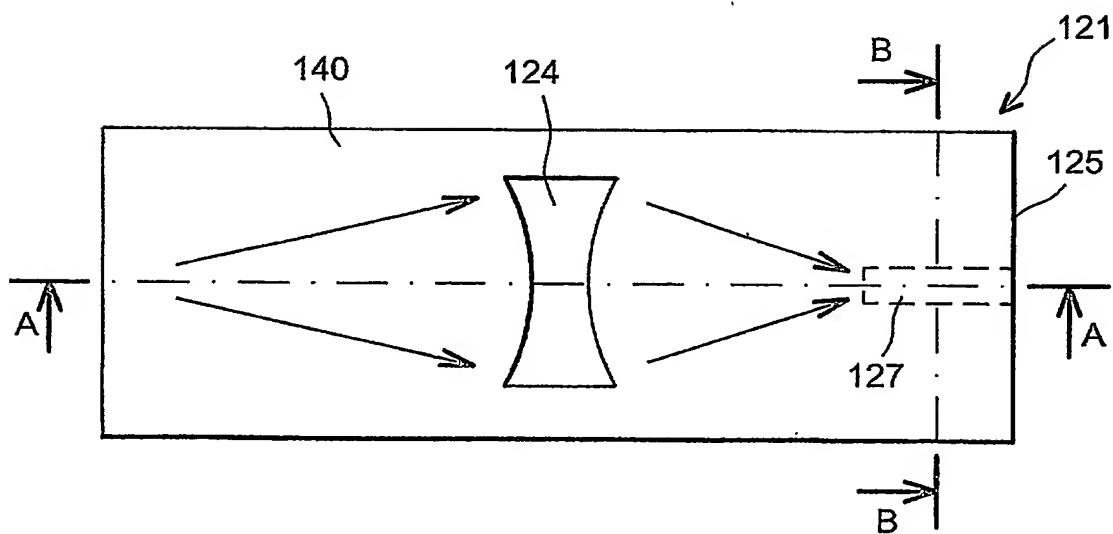


FIG. 10

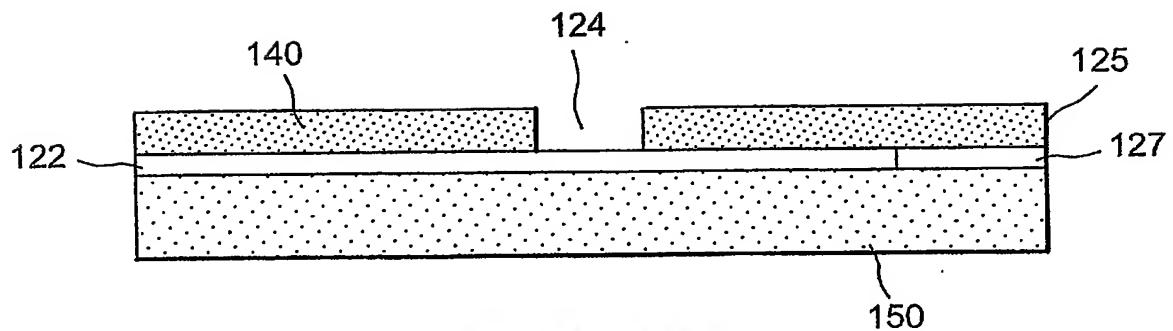


FIG. 11A

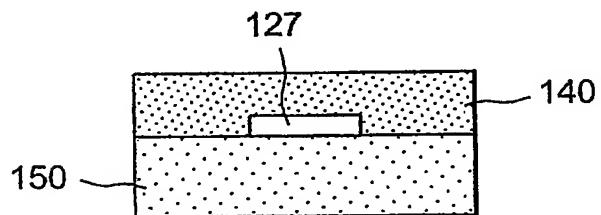


FIG. 11B

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../2...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270501

INV

Vos références pour ce dossier (facultatif)	B 14139.3/JL DD2350/Biomerieux	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0213302	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
DISPOSITIF DE LECTURE DE LUMINESCENCE INTEGRE.		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
<p>COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE 31-33 rue de la Fédération 75752 PARIS 15ème BioMérieux sa Chemin de l'Orme 69280 MARCY L'ETOILE</p>		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
<input checked="" type="checkbox"/> Nom		LABEYE
Prénoms		Pierre
Adresse	Rue	24 Cours Berriat
	Code postal et ville	[3 8 0 0 0] GRENOBLE
Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> Nom		POUTEAU
Prénoms		Patrick
Adresse	Rue	10, allée Château Corbeau
	Code postal et ville	[3 8 2 4 0] MEYLAN
Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> Nom		PERRAUT
Prénoms		François
Adresse	Rue	Les Nesmes
	Code postal et ville	[3 8 1 5 4] SAINT -JOSEPH -de- RIVIERE
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
PARIS LE 24 OCTOBRE 2002 J. LEHU 		

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.../2...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 0 W / 2706

INV

Vos références pour ce dossier (facultatif)	B 14139.3/JL DD2350/Biomerieux
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	5213302

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

DISPOSITIF DE LECTURE DE LUMINESCENCE INTEGRE.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE
31-33 rue de la Fédération
75752 PARIS 15ème
BioMérieux sa
Chemin de l'Orme
69280 MARCY L'ETOILE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

<input checked="" type="checkbox"/> Nom	GINOT	
Prénoms	Frédéric	
Adresse	Rue	55, rue Général Leclerc
	Code postal et ville	13 834 01 VOREPPE
Société d'appartenance (facultatif)		
<input type="checkbox"/> Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	11111
Société d'appartenance (facultatif)		
<input type="checkbox"/> Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	111111
Société d'appartenance (facultatif)		

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)

DU (DES) DEMANDEUR(S)

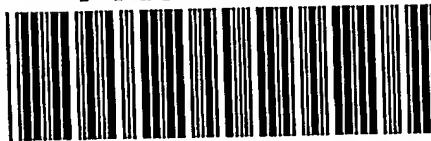
OU DU MANDATAIRE

(Nom et qualité du signataire)

PARIS LE 24 OCTOBRE 2002
J. LEHU



PCT Application
FR0350103



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.